



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Dagron, Stéphanie

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-104384>
Book Section

Originally published at:

Dagron, Stéphanie (2014). The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). In: Lenk, Christian; Duttge, Gunnar; Gangerau, Heiner. Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Heidelberg: Springer, 541-545.

Die International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

Stéphanie Dagron

1 Einleitung

Die International Conference on Harmonization (ICH) ist ein Public-Private-Partnership, das seit 1990 an der Harmonisierung der Anforderungen an Arzneimittelhersteller für die Marktzulassung von Arzneimitteln arbeitet. Zwei miteinander verbundene Ziele werden durch die Harmonisierung der technischen Anforderungen verfolgt (ICH 2000; Lee 2005, S. 154). Zum einen soll die Anerkennung einheitlicher wissenschaftlicher und technischer Standards für die Arzneimittelzulassung durch die nationalen Behörden in den drei Regionen Europa, USA und Japan eine schnellere Zulassung hochqualitativer und sicherer Arzneimittel erlauben. Die Pharmaindustrie wird ermutigt, für neue Arzneimittel eine Zulassung in allen drei Regionen zu beantragen, was vorher aufgrund der unterschiedlichen nationalen Anforderungen und dem damit verbundenen administrativen und finanziellen Aufwand nicht immer der Fall war. Darüber hinaus soll die Harmonisierung zu einer Reduzierung der Anzahl notwendiger klinischer und präklinischer Studien führen. Zum anderen soll die Harmonisierung den Patienten in diesen drei Regionen zu Gute kommen, indem sie den Zugang zu neuen und innovativen Arzneimitteln erleichtert. Der weltweite normative Einfluss der ICH-Leitlinien (2) ist zum großen Teil auf die Struktur und das Entscheidungsverfahren der ICH zurückzuführen (3). Dieser Einfluss wirft jedoch eine Reihe von Fragen auf (4).

2 Die rechtsnormative Wirkung der ICH-Leitlinien

Weltweit müssen Arzneimittelhersteller für die Marktzulassung ihrer Produkte belegen, dass diese Arzneimittel die Anforderungen der therapeutischen Wirksamkeit, der pharmazeutischen Qualität und der Unbedenklichkeit erfüllen (Deutsch

S. Dagron (✉)
Rechtswissenschaftliches Institut, Universität Zürich,
Treichlerstr. 10, 8032 Zürich, Schweiz
E-Mail: stephanie.dagron@rwi.uzh.ch

und Ratzel 2010, S. 217). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist die einzige internationale Organisation, die von den Mitgliedstaaten der Vereinten Nationen ein Mandat für die Entwicklung internationaler Normen auf dem Gebiet der pharmazeutischen Produkte erhalten hat (Art. 2u, Satzung der WHO). Gemäß ihrer Satzung hat sie die Kompetenz, „Normen für die Beschaffenheit, Reinheit und Wirksamkeit biologischer, pharmazeutischer und ähnlicher Produkte im internationalen Handel“ (Art. 21 d) festzulegen. Die WHO hat verschiedene (nicht-verbindliche) Leitlinien verabschiedet, wie zum Beispiel zum Thema „Packaging for Pharmaceutical Products“ (2002), „Inspection of pharmaceutical manufacturers“ (1992), „Good manufacturing practice“ (2003) oder „Good clinical practice“ (2005). Zusammen mit dem 1949 gegründeten Council for International Organisation of Medical Sciences (CIOMS) hat sie auch ethische Richtlinien für die Biomedizinische Forschung am Menschen verfasst. Beide Organisationen sind im Bereich der Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln ab dem Zeitpunkt ihrer Vermarktung sehr aktiv (z. B. „WHO-Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre“ 2000). Allerdings ist der WHO eine umfassende Harmonisierung der technischen Anforderungen an neue Arzneimittel für die Zulassung nicht gelungen.

Dagegen hat die ICH alle Anforderungen für die Marktzulassung systematisch bearbeitet. Wie die Kriterien der Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zu verstehen und nachgewiesen werden müssen und in welcher Form der Zulassungsantrag gestellt werden soll, sind Fragen, auf welche die ICH in ihren Leitlinien und Empfehlungen eingegangen ist. Die ICH hat mehr als 50 Leitlinien zu den Themen Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität verfasst. In einem weiteren sogenannten multidisziplinären Bereich hat die ICH Empfehlungen und Instrumente entwickelt, zum Beispiel das gemeinsame Zulassungsantragsformular (ICH M4 CTD 1999). Dieses Antragsformular, das auch in elektronischer Form vorliegt, ist ein wichtiges Instrument der Harmonisierung (Lee 2005, S. 180). Es gibt eine strukturierte Präsentationsform vor, die als international akzeptierter Standard zumindest in den drei ICH-Regionen gilt und den Antragsteller durch sämtliche ICH-standardisierten Anforderungen führt. So muss der Antragsteller in vier der fünf vorgegebenen Teile oder Module des Formulars Zusammenfassungen und Dokumentationen zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vorlegen, die den von der ICH harmonisierten Standards entsprechen (z. B. ICH M4, S. 199 zur Qualität).

Die Leitlinien der ICH sind rechtlich nicht verbindlich. Sie haben aber eine rechtsnormative Natur und üben weltweit einen starken Einfluss auf die Entwicklung nationaler Rechtsnormen aus (Dagron 2012, S. 10). Zum einen werden sie in den ICH-Staaten in unverbindliche wissenschaftliche Stellungnahmen, aber auch in bindendes Recht umgesetzt. Die Regulierungsbehörden, die am ICH-Verfahren als Mitglied teilnehmen, haben sich verpflichtet, die ICH-Leitlinien anzuwenden. In der Europäischen Union geschieht dies durch Richtlinien, die in der EMA durch den für Humanarzneimittel zuständigen Ausschuss als Empfehlung verabschiedet werden, sowie durch europäisches Sekundärrecht. ICH-Leitlinien sind somit nicht nur als Auslegungshilfe zu berücksichtigen, sondern bestimmte Leitlinien sind auch in allen Zulassungsverfahren zu respektieren. So sind zum Beispiel die ICH-Leitlinien zur guten Herstellungspraxis (ICH Q7 on Active Pharmaceutical Ingredients)

sowie das ICH-Antragsformular (Common Technical Document) in europäisches Recht umgesetzt worden (resp. Richtlinie 2003/94/EG vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und Richtlinie 2001/83/EG vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, Art. 8 und Annex 1). Zum anderen werden die ICH-Richtlinien auch in weiteren Teilen der Welt beachtet und angewendet. Dies betrifft die ICH-Beobachterstaaten Schweiz und Kanada, aber auch weitere Länder und Regionen, die bereits die ICH-Leitlinien anwenden oder Interesse an deren Implementierung bekundet haben (Dagron 2012, S. 12).

3 Struktur und Verfahren

Die tatsächliche Durchführung einer Standardisierung auf dem Gebiet der pharmazeutischen Produkte und der weltweite Einfluss der ICH lassen sich durch die enge Zusammenarbeit zwischen Zulassungsbehörden und Pharmaindustrie erklären. Die Struktur und das Verfahren reflektieren die Grundthese, dass die Harmonisierung der technischen Anforderungen nur durch eine enge Zusammenarbeit zwischen diesen Akteuren möglich ist. Die ICH ist aus einer Reihe bilateraler und trilateralen Treffen zwischen den Zulassungsbehörden in Europa, Japan und den USA entstanden, die durch die Einwirkung der WHO, als Organisatorin der Konferenzen der Arzneimittelregulierungsbehörden seit den 1980ern, sowie der Pharmaindustrie möglich geworden sind. Mitglieder der ICH sind einerseits die Vertreter der Zulassungsbehörden in den USA, Japan und Europa und andererseits die Vertreter der in der Forschung engagierten Pharmaindustrie dieser Regionen. Es handelt sich für die Zulassungsbehörden um die US-amerikanische Food & Drug Administration (FDA), die Europäische Kommission und das japanische Gesundheitsministerium. Letztere werden durch das Committee for Medicinal Products for Human Use der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und die japanische Zulassungsbehörde (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) vertreten. Der europäische Verband der Pharmaindustrie (EFPIA), die japanische Pharmaherstellervereinigung (JPMA) und die amerikanischen Pharmahersteller (PhRMA) sind die drei weiteren Parteien. Mitglieder mit Beobachterstatus sind die Schweiz mit ihrer Zulassungsbehörde Swissmedic, die als Vertreter der Europäischen Freihandelsassoziation (EFTA) wirkt, Kanada vertreten durch seine Zulassungsbehörde „The Health Products and Food Branch“ sowie die WHO. Das Sekretariat der ICH wird in Genf vom internationalen Verband der Pharmahersteller (IFPMA) betrieben.

Behörden und Industrie sind als gleichberechtigte Partner an den ICH-Harmonisierungsaktivitäten beteiligt. Das zentrale Organ der ICH ist das Steering Committee. Es trifft sich zwei bis drei Mal im Jahr und ist für alle Entscheidungen zuständig: Normative Entscheidungen über die Bereiche, die harmonisiert werden müssen, Verabschiedung der Leitlinien und weiterer Empfehlungen, Revision der bestehenden Leitlinien sowie organisatorische Entscheidungen, insbesondere betreffend die Ernennung der Expertengruppen sowie die Aufteilung der Arbeitspake-

te. Das Committee besteht aus zwölf stimmberechtigten Personen, welche die sechs Gründungsparteien mit je zwei Stimmen vertreten, sowie aus den nicht-stimmberechtigten Vertretern der Staaten bzw. Organisationen, die Beobachterstatus haben. Auch die IFPMA ist ohne Stimmberechtigung an den Treffen des Steering Committees beteiligt. Sie ist als „Sekretariat“ für die Verwaltungs-, Koordinations- und Organisationsaufgaben zuständig und wird durch sogenannte „ICH-Coordinator“ unterstützt. Jedes ICH-Mitglied hat einen „Coordinator“, der für die Kommunikation zwischen der ICH und den entsprechenden Vertretern zuständig ist. Diese „Coordinator“ werden durch zwei „Technical coordinator“ unterstützt, die von der EMA und der PMDA benannt werden.

Neben dem Steering Committee spielen Expertengruppen eine wichtige Rolle. Mitglieder sind Experten, die von den sechs verschiedenen Parteien im Voraus designiert werden. Es handelt sich nicht um unabhängige Experten, da sie die Meinungen und politischen Einstellungen ihrer Sponsoren vertreten sollen. Das Steering Committee ernennt die Experten, die an der Harmonisierung eines bestimmten Bereiches beteiligt sein sollen. Es muss immer mindestens einen Experten für jedes ICH-Mitglied in jeder Gruppe geben. Experten, welche die ICH-Beobachtermitglieder, die Generika-Industrie, die Rezeptfreie Arzneimittel-Herstellergruppe sowie die nationalen oder regionalen Arzneibuchkommissionen vertreten, können auch zu Diskussionen dieser Expertengruppen eingeladen werden.

Die Konsensbildung steht im Zentrum des Verfahrens: Die Leitlinien, die aus der Zusammenarbeit entstehen, sollen sowohl für die Industrie als auch die Behörden akzeptabel sein. Sie werden so lange diskutiert, bis ein Konsens erreicht wird. Innerhalb der Expertengruppen sollen die unterschiedlichen Ansätze und Standards besprochen sowie Leitlinien- oder Empfehlungsvorschläge formuliert werden. Diese Vorschläge werden dem Steering Committee mitgeteilt, dessen Mitglieder die Möglichkeit haben, Stellung zu nehmen und Anmerkungen zu formulieren. Diese Anmerkungen und Stellungnahmen werden so lange innerhalb der zuständigen Expertengruppe diskutiert, bis sich ein Konsens gebildet hat. Der überarbeitete Vorschlag muss einstimmig vom Steering Committee als Konsens angenommen werden und wird dann auf nationaler Ebene in den drei Regionen diskutiert. Nach Ende dieser Konsultationen überarbeitet die Expertengruppe die Vorschläge und Kommentare und legt dem Steering Committee eine endgültige Fassung zur Verabschiedung vor. Die ICH-Leitlinie oder Empfehlung wird von den Vertretern der drei Behörden einstimmig als sogenannte „Harmonised tripartite guideline“ angenommen (ICH, Formal ICH Procedure).

4 Kritische Bemerkungen zum ICH-Verfahren

Seit 1999 sind Vertreter weiterer Länder, die an den Harmonisierungsaktivitäten im Arzneimittelbereich interessiert sind, an der Zusammenarbeit durch ein neu gegründetes Organ – die Global Cooperation Group (GCG) – beteiligt (ICH, GCG). Die GCG ist ein Unterkomitee des Steering Committees. Seine Mitglieder sind die ICH-

Mitglieder und die Mitglieder mit Beobachterstatus als Vertreter der fünf regionalen Organisationen, die das Ziel einer Harmonisierung im Arzneimittelbereich verfolgen. Seit 2007 sind auch die Zulassungsbehörden von acht Ländern in der GCG vertreten, die an der innerstaatlichen Anwendung der ICH-Leitlinien interessiert sind. Die Mitglieder der GCG haben seit 2008 auch die Möglichkeit, sich innerhalb des „Regulators Forum“ zu treffen. Diese institutionelle Entwicklung bezeugt den weltweiten Einfluss der ICH-Arbeit. Sie stellt aber auch die Mängel der Entscheidungsstrukturen in Bezug auf eine rechtliche Legitimierung heraus. GCG und Regulators Forum sind Strukturen, die auf den Austausch und die Diskussion der ICH-Aktivitäten gerichtet sind. Ziel ist es, eine bessere Implementierung der Leitlinien zu erreichen. Die nicht-ICH Staaten sowie die Vertreter der Generikaindustrie oder der Patienten und Arzneimittelkonsumenten sind nicht am Rechtssetzungsverfahren beteiligt (Dagron 2012, S. 17). Diese mangelhafte Legitimierung des Verfahrens ist umso problematischer, da die harmonisierten „technischen“ Anforderungen zum Teil wirtschaftliche, aber auch politische und ethische Entscheidungen widerspiegeln (Dagron 2012, S. 13). Dies sollten die nationalen sowie supranationalen Stellen, die für die Definition der Anforderungen für die Arzneimittelzulassung zuständig sind, entsprechend in Betracht ziehen.

Schrifttum

- Dagron S (2012) Global harmonization through public-private partnership: the case of pharmaceuticals. IRPA GAL Working Paper No. 2/2012. doi:10.2139/ssrn.1995035
- Deutsch E, Ratzel R (Hrsg) (2010) Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG), 3. Aufl. Springer, Berlin
- ICH (2000) Terms of reference. <http://www.ich.org/about/vision.html>. Zugegriffen: 22. Februar 2013
- ICH. Formal ICH procedure. <http://www.ich.org/about/process-of-harmonisation.html>. Zugegriffen: 22. Februar 2013
- ICH. GCG. <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich/coopgroup.html>. Zugegriffen: 22. Februar 2013
- Lee JJ (2005) What is past is prologue: the international conference on harmonization and lessons learned from European drug regulations harmonization. *U Pa J Int'l Econ L* 26:151–191